



Nanorobots en terapia dirigida

Autor: Elena Portales León

Tutor: M^a Concepcion Civera Tejuca

Convocatoria: Junio 2017

Índice

Resumen	3
Introducción y Antecedentes	3
Objetivo	4
Materiales y métodos	4
Resultados y discusión	5
Estructura y diseño	5
Tipos de nanorobots	9
Ventajas e inconvenientes del uso de nanorobots	12
Aplicaciones	13
Conclusiones	18
Bibliografía	19

Resumen

Desde la idea de la bala mágica de Ehrlich los farmacéuticos han buscado el modo de controlar y liberar los fármacos solo en los órganos, tejidos o células dañadas. En el siglo actual el gran desarrollo de la nanotecnología abre la posibilidad de alcanzar dichos objetivos minimizando los efectos adversos. Los nanorobots son pequeñas máquinas diseñadas para liberar el fármaco de manera continua en su diana terapéutica por un largo periodo de tiempo. La dimensión de un nanorobot es de pocos nanómetros, alrededor de 0,5-3 micrometros, de manera que son capaces de atravesar los capilares sanguíneos.

En este trabajo presentamos un resumen con la descripción del origen de los nanorobots, su estructura y diseño, sus componentes, los tipos de nanorobots que se han ido describiendo en función de ciertas características y aplicaciones, su movilidad dentro del cuerpo humano, las ventajas e inconvenientes que existen al utilizarlos con fines biomédicos y sus prometedoras y esperadas aplicaciones, como contexto de su aplicación principal: terapia dirigida de fármacos.

Introducción y Antecedentes

Es una realidad que los fármacos con baja biodisponibilidad requieren ser administrados a altas dosis, ya que, solo una pequeña fracción de la dosis administrada alcanza la diana terapéutica. El uso de nanorobots permitiría la liberación del fármaco de manera dirigida y controlada en la diana terapéutica. Lo que incrementaría la concentración del fármaco solo en su lugar de acción.

Al administrar un medicamento por vía oral o inyección intravascular, el fármaco es liberado y se distribuye por circulación sistémica, de modo que , para la mayoría de los agentes terapéuticos, solo una pequeña porción del fármaco alcanza el órgano afectado o diana terapéutica. Las formas de liberación dirigida persiguen concentrar los fármacos en los tejidos de interés, reduciendo su concentración en el resto de tejidos, disminuyendo así la aparición de efectos adversos.

El objetivo de la liberación dirigida y controlada es un mejor manejo de la farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad e inmunogenicidad del fármaco y lograr una mayor eficacia del tratamiento. Los nanorobots tienen un enorme impacto en el desarrollo y la puesta en marcha de sistemas de liberación que permitan que los fármacos sean dirigidos

intencionadamente a una célula específica y no a todas las células del mismo tejido. Además, ofrecen lo último en tecnología para el diagnóstico de enfermedades, la administración de fármacos, nanocirugía laparoscópica y el cuidado de la salud, con aplicaciones terapéuticas en cáncer, diabetes, aneurismas, enfermedades infecciosas y cardiología, entre otras. (1)

El mayor desafío en el diseño de los nanorobots es su locomoción. Se ha intentado imitar la propulsión de las bacterias flageladas y se han probado varios mecanismos de nado y de suministro de energía. El “*nanoswimmer*” es una pequeña máquina necesaria para que el nanorobot navegue a través de los fluidos corporales. Como fuente de inspiración para el diseño del movimiento de los nanorobots se estudian las técnicas de locomoción propias de las bacterias naturales. (2)

Objetivo

El objetivo general de este trabajo es conocer el prometedor ámbito de la nanotecnología aplicada a la medicina por el uso de nanorobots como instrumentos para alcanzar una terapia dirigida que garantice la eficacia de los tratamientos de enfermedades de gran importancia en la actualidad, ya sea, por su prevalencia, incidencia, su elevada mortalidad o morbilidad, o la gran inversión económica que supone el tratamiento actual.

Materiales y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica en distintos bases de datos: PubMed y Google Académico, utilizando palabras clave como “nanorobots”, “delivery systems”, “nanotechnology”, “advance biomedical” “cáncer”. La selección inicial se llevó a cabo basándose en la fecha de publicación del artículo, escogiendo los más recientes y las revistas de mayor índice impacto. Un diagrama de Venn con las publicaciones relacionadas con cáncer aparece en la figura 1.

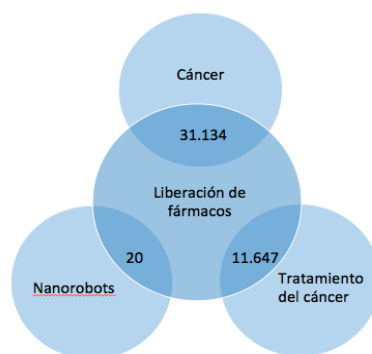


Figura 1: Diagrama de Venn que muestra el número de trabajos publicados con el título de “drug delivery”, “cáncer”, “nanorobotic” y “drug delivery and nanorobotic” de acuerdo con la base de datos (Science Database) (3)

Resultados y discusión

Los nanorobots también llamados nanobots, nanoides, nanites, nanoagentes o nanomáquinas; son dispositivos mecánicos de dimensiones nanométricas.

También se pueden definir como objetos fabricados artificialmente capaces de difundirse libremente en el cuerpo humano e interactuar a nivel molecular con una célula específica.³ De manera que los nanorobots se pueden dirigir no solo a un tejido u órgano específico, si no de manera individual, a células dentro de un tejido u órgano que presenten una característica particular que las diferencie. (4)

Estructura y diseño

Presentan un diámetro de 0,5 a 3 micrómetros, están contruidos por partes con dimensiones de 1 a 100 nanómetros. El elemento mayoritario es el carbono, ya que es químicamente inerte y posee buena solidez, en la forma de diamante o fullereno. Otros componentes son el hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, sulfuro, silicio, flúor, etc. (5)

La cubierta exterior debe ser lisa y regular para reducir la reacción del sistema inmune que se desencadenaría ante la presencia de un objeto extraño. Para ello se suele utilizar un recubrimiento de diamante. (6)

Partes de un nanorobot

Un esquema de las partes principales aparece en la figura 2.

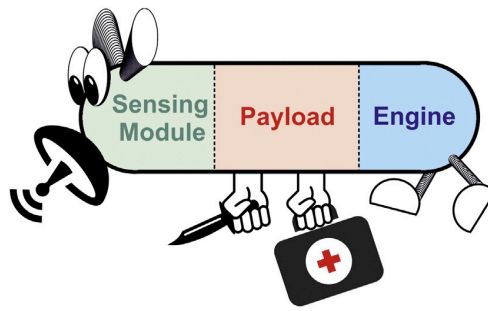


Figura 2: esquema de las partes de un nanorobot. (7)

1. Navegador: existen diferentes métodos para guiar al nanorobot hacia su lugar correcto:

Hay dos principales controles de la navegación:

A. Autónomo

1. Por movimiento browniano encuentran la diana al azar.
2. Por variación de la concentración de diferentes sustancias por encima de un determinado nivel. El nanorobot debe llevar un sensor que estima el gradiente de concentración, y una vez detectada la señal, se mueve hasta que alcanza la diana. (8)

B. Externo

Por sistemas de navegación externos se pueden dirigir los nanorobots hacia la diana terapéutica:

1. Por señales ultrasónicas: el médico localiza el nanorobot utilizando un equipo de sensores ultrasónicos. Puede seguirle la pista y dirigirlo.
2. Resonancia Magnética de imagen (RMI), se dirige el nanorobot mediante campo magnético.
3. Nanoordenador a bordo: Algunos nanorobots pueden llevar un ordenador que lo dirige. Se ha desarrollado un simulador, el software NCD (Nanorobot Control Design) que crea un ambiente con fluidos dominados por el movimiento browniano.
4. Otros métodos incluyen rayos X, ondas de radio, microondas o calor. **5**

Se han codificado nanorobots tomando de ejemplo la colonización de las hormigas, de las termitas y de las abejas, de manera que posean una inteligencia artificial que les permita colaborar entre ellos sin un control centralizado. Se han diseñado tres tipos de “swarm intelligence”: ACO (ant colony optimization), ABC (artificial bee colony) y PSO (particle swarm optimization) (9)

2. Reservorio: sección hueca que contiene pequeñas dosis del fármaco. Los nanorobots pueden contener uno o varios fármacos, así como otros agentes químicos.(8)

3. Motores y fuentes de propulsión

Los nanorobots no están diseñados para flotar pasivamente a través del torrente circulatorio, necesitan de una propulsión que les dirija hacia los lugares deseados. Contamos con que tienen que viajar en contra del flujo sanguíneo, por lo que el sistema de propulsión tiene que ser relativamente fuerte.

Pueden tomar la energía directamente del torrente circulatorio, para ello necesitan electrodos que usen los electrolitos encontrados en sangre. Otra opción es mediante reacciones químicas con los componentes de la sangre. Para ello, el nanorobot llevaría un pequeño reservorio con reactivos químicos que servirían de combustible.

El nanorobot también puede usar el calor del propio cuerpo para generar energía.

Fuentes de propulsión:

Existen distintos métodos de propulsar un nanorobot, utilizando propiedades físicas o elementos químicos entre otros. Ejemplos de ellos son: por las propiedades fotocatalíticas del dióxido de titanio para la conversión de la luz en energía mecánica, la radiación láser, la difusioforesis, la termoforesis, la electrosmosis, la tensión superficial, etc.

De los más estudiados, se describe una clasificación en función de la procedencia de la fuente de propulsión: si viene incluida en el propio nanorobot, si tiene que ser aportada desde el exterior o si se acoplan a bacterias para aprovechar su locomoción.

- Autónoma:

Química: basada en el impulso generado al reaccionar dos especies químicas. Los propelentes líquidos son los más utilizados debido a que duran más tiempo en comparación con los gaseosos y los sólidos. La presencia de cuerpos extraños desencadena una reacción del sistema inmune que produce peróxido de hidrógeno, que puede ser utilizado como combustible para la propulsión de los nanorobots. Los niveles de peróxido de hidrógeno que son capaces de propulsar al nanorobot producen efectos adversos y el funcionamiento autónomo del nanorobot requiere de características avanzadas en su sistema de navegación; deben de ser capaces de guiarlos a la diana de interés bajo las condiciones fisiológicas del propio organismo. (Figura 3A)

- Externa:

Usando fuentes de propulsión externas desaparecen los problemas mencionados con anterioridad:

Magnética: es el método más exitoso, ya que no es invasivo y ofrece facilidad en su control y navegación. El nanorobot estará compuesto por material ferromagnético, un alambre en forma de espiral con capacidad de giro que será maniobrado por la aplicación de campos magnéticos (Figura 3B). Se han llevado a cabo estudios en los que se ha conseguido buena velocidad en la carótida.

Acústica: por conversión de energía acústica en energía cinética, por la emisión de ultrasonido en el paciente. (Figura 3C)

- Acoplada:

Locomoción bacteriana: utilizando la fuerza propia de bacterias procariotas y de células eucariotas. El nanorobot se acopla en la superficie de la bacteria o de la célula por los sitios de unión específicos predeterminados. El nanorobot se introduce en la célula de interés por fagocitosis (Figura 3D) y, en el caso de disponer de flagelo, podrá dirigirse a la diana por medio del control del movimiento de la bacteria.

Se ha estudiado la respuesta de las bacterias a diferentes estímulos externos con el objetivo de controlar su movimiento: dirección y velocidad. Pero en el torrente circulatorio hay ciertos inconvenientes que impiden controlar el movimiento y la orientación de las bacterias: gradientes de concentración de luz, campos magnéticos, concentraciones químicas y temperatura. Además, a medida que el tamaño del micro-objeto incrementa, la bacteria no es capaz de propulsarla eficazmente y se requiere que el flagelo esté pegado a un sustrato de polidimetilsioxano que produce unas burbujas que impiden que el nanorobot nade libremente. (2) (7)

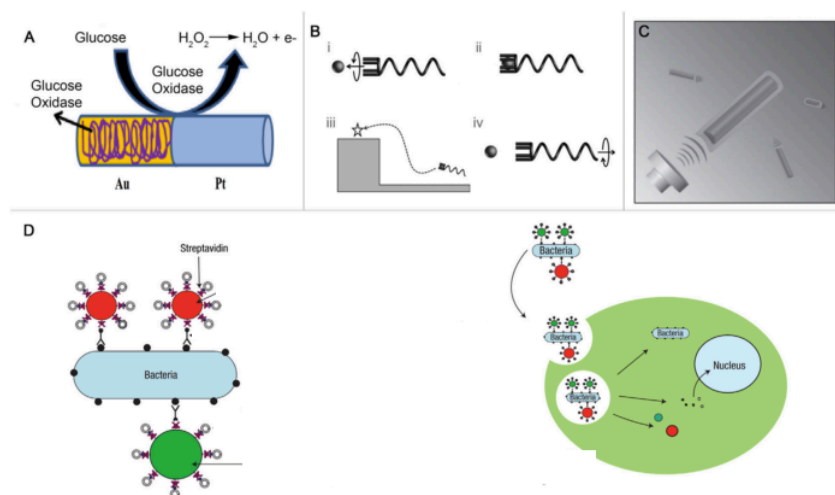


Figura 3: Resumen de los principales métodos de obtención de energía del nanorobot.(7)

- A. Nanomotor autónomo de peróxido de hidrógeno

- B. Nanorobot magnético (i) el reservorio se acerca a la hélice propulsora (ii) queda ensamblada (iii) el conjunto se propulsa en dirección a la diana (iv) se libera el reservorio.
- C. Nanomotor propulsado por ondas acústicas
- D. Ejemplo del uso de una bacteria como vehículo para liberar la carga terapéutica en la célula diana (Tomado de Sokolov 2017).

4. Otros elementos:

La versatilidad del sistema permite incorporar otros elementos en función de la finalidad del nanorobot:

- Sondas, catéteres o cuchillas: para eliminar placas y bloques que el nanorobot vaya encontrando durante su trayecto, también para destruir coágulos.
- Emisor de microondas y generador de señal ultrasónica: Como método para matar células cancerígenas sin romperlas. De forma alternativa, se puede tratar a la célula cancerígena calentándola, siendo suficiente para destruirla.
- Electrodo: para generar corriente eléctrica, calienta a la célula hasta que muere.
- Láser: quema el material dañino, como puede ser una célula cancerígena, coágulos sanguíneos y plaquetas. Vaporizan tejidos; se trata el tejido dañado sin afectar al resto de tejidos. (5)

Tipos de nanorobots

Existen diferentes clasificaciones de los nanorobots en función de su naturaleza, de sus características o de la función que desempeñan.

La primera clasificación es en función de su naturaleza:

- Orgánicos: también llamados bionanorobots, que son creados utilizando células provistas de DNA vírico o bacteriano. Estos son menos tóxicos para el organismo.
- Inorgánicos: creados por estructuras de diamante, por síntesis proteica u otros tipos de materiales. Son más tóxicos. La manera de reducir la toxicidad es encapsulando el nanorobot, de tal forma que se evada del sistema inmune. (3)

La segunda clasificación es en función de dos propiedades:

- Ensambladores: son nanorobots en forma de células simples, que pueden ser capaces de descifrar moléculas o átomos, y son controlados por programas específicos. Por su uso también se les llama ensambladores moleculares, como una referencia a los ribosomas, que son los “ensambladores” naturales.

- Auto-replicantes: esencialmente nanorobots capaces de duplicarse (autoreplicarse) a sí mismos a gran velocidad. Este tipo de duplicación ayuda a la construcción de aplicaciones a gran escala o despliegue de nanorobots para tareas de gran escala. (10)

Destacamos una tercera clasificación en función de sus aplicaciones en sangre artificial:

- a) Farmacitos: de 1-2 micrómetros de tamaño, con capacidad para almacenar 1 micrómetro cúbico de fármaco. Están provistos de marcadores moleculares o sensores quimiotácticos que garantizan el alcance del farmacito a la diana terapéutica. Toman la energía de la glucosa y el oxígeno extraído del ambiente local, como la sangre, fluido intestinal o citosol de la célula. Después de que el nanorobot alcance la diana y libere el fármaco será recuperado por nanafairesis. (4)
- b) Respirocitos: son los nanorobots diseñados para llevar a cabo las funciones de los glóbulos rojos de la sangre, transportan oxígeno y dióxido de carbono, de manera que liberan 236 veces más oxígeno a los tejidos del cuerpo que los glóbulos rojos naturales. (3)

El respirocito (figura 4) detecta la acidez de la sangre, por sensores de concentración y el nanoordenador de a bordo procesa la señal. Los sensores de concentración de gas se encuentran en la superficie del respirocito. Una vez detectadas las concentraciones, realiza el intercambio gaseoso por bombas moleculares o rotores. De forma que cada respirocito contiene tres rotores: uno libera el oxígeno almacenado mientras viaja a través del cuerpo, otro captura el dióxido de carbono de la sangre y lo dirige a los pulmones mientras que el tercer rotor toma glucosa del torrente sanguíneo para utilizarlo como combustible.

Cuando el respirocito atraviesa los capilares pulmonares detecta la diferencia de concentración de oxígeno y dióxido de carbono, el nanoordenador pone en marcha los rotores para captar el oxígeno y liberar las moléculas de dióxido de carbono que ha captado con anterioridad en los tejidos. (11)



Figura 4: Glóbulo rojo artificial- El respirocito diseñado por Robert A. Freitas Jr (11)

- c) Clotocitos: nanorobots con una sola función biológica conseguir una inmediata hemostasia. Son plaquetas artificiales (3). El proceso completo de la coagulación natural dura alrededor de 2-5 minutos. Los clotocitos reducen el tiempo de coagulación y la pérdida de sangre. Algunos pacientes presentan irregularidades en el proceso de coagulación, esto se suele tratar con corticosteroides que producen numerosos efectos adversos como secreción de hormonas, daños a nivel pulmonar y reacciones alérgicas. El mayor riesgo asociado con los clotocitos es que la actividad adicional de las plaquetas mecánicas desencadena la diseminación intravascular de la coagulación produciendo múltiples micro trombos. (9)
- d) Microbívoro: nanorobots con funciones propias de los glóbulos blancos de la sangre, conocidos como fagocitos artificiales, de 3,4 micrómetros de diámetro en su eje mayor y 2 micrómetros en su eje menor. Atrapan al patógeno presente en el torrente sanguíneo y lo descomponen en pequeñas moléculas. La función principal es la de absorber y digerir el patógeno mediante el proceso de fagocitosis. El microbívoro está constituido por:
1. Un conjunto de múltiples sitios de unión reversibles.
 2. Un conjunto de brazos telescópicos
 3. Cámara de trituración
 4. Cámara de digestión

La bacteria se une a la superficie del microbívoro de manera específica por el sitio de unión reversible. Los brazos telescópicos van hacia la superficie y atacan a la bacteria provocando su anclaje. La bacteria es internalizada a la cámara de trituración donde se reduce a aminoácidos, mononucleótidos, ácidos grasos libres y azúcares simples; que son digeridas en la cámara de digestión por las enzimas digestivas pre-programadas. Después de la destrucción del patógeno el microbívoro es excretado por vía renal.

El ciclo completo de fagocitosis por un microbívoro, representado en la figura 5, se completa en 30 segundos. No hay posibilidad de shock séptico o sepsis al internalizar y digerir los componentes bacterianos a biomoléculas no antigénicas.

El microbívoro es 1000 veces más rápido que los antibióticos, además, no presenta posibilidad de desarrollar resistencias. (9)

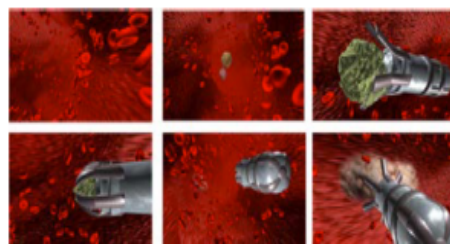


Figura 5: Mecanismo de fagocitosis por el microbívoro (9)

Ventajas e inconvenientes del uso de nanorobots

○ **Ventajas:**

- Su durabilidad. En teoría son capaces de presentar operabilidad durante años o décadas.
- A nanoescala se puede operar mucho más rápido ya que los desplazamientos son menores..
- Pueden producir copias de sí mismos para reemplazar unidades desgastadas: proceso de autoreplicación.
- No producen traumas a nivel del tejido o son mínimos.
- Los tiempos de recuperación en la enfermedad son mucho menores.
- Se requiere mucho menos cuidados en el post-tratamiento
- Se obtiene una monitorización continua y un diagnóstico continuo a tiempo real desde el interior del organismo.
- Se puede responder de manera rápida ante un cambio repentino.

○ **Inconvenientes:**

- Presentan un coste elevado y requeriría muchos años de trabajo hasta ser implantado.
- Son de naturaleza compleja, serán difíciles de interconectar, personalizar y diseñar.
- Los sistemas eléctricos crean campos dispersos que pueden activar sistemas de reconocimiento molecular.
- Los nanorobots eléctricos son susceptibles a interferencias eléctricas procedentes de fuentes externas.
- Suponen un riesgo potencial de falta de privacidad.
- Terrorismo: arma molecular. (6) (12)

Aplicaciones

El objetivo principal del desarrollo de la nanotecnología aplicada a farmacia es la prevención y el tratamiento de enfermedades. El uso de nanorobots permite controlar la liberación de fármacos en pacientes crónicos; además se pueden utilizar nanorobots para reparar células y tejidos dañados. (13)

La aplicación de los nanorobots en medicina nos permite tratar una patología antes de que sea grave e irreversible. El diagnóstico precoz evita la cronificación de la enfermedad. El protocolo de actuación sería el siguiente:

1. Introducir el nanorobot en el organismo por inyección intravenosa.
2. Almacenar y procesar los datos recogidos por el nanorobot, identificar los patrones y ayudar a predecir el inicio de la enfermedad.
3. Guiar a los nanorobots y dirigirlos a la diana terapéutica.
4. Liberación de los fármacos en el lugar de acción.
5. Recuperación del nanorobot por las vías de excreción comunes, por nanoforesis, o bien se pueden utilizar sistemas de recogida llamados nanoterminators. (12)

Algunas de las posibles aplicaciones de los nanorobots son las siguientes:

❖ Lucha contra el cáncer

El cáncer agrupa una gran variedad de enfermedades caracterizadas por el crecimiento incontrolado y rápido de células anormales. El número de afectados se ve incrementado cada año, esto hace que uno de los principales objetivos de la investigación científica actual sea la búsqueda de tratamiento eficaces que curen o mejoren la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

El tratamiento del cáncer es probablemente una de las principales razones del desarrollo de los nanorobots en farmacia. Los oncólogos tienen la esperanza de poder usar los nanorobots para tratar a sus pacientes, ya que pueden actuar a nivel de las células o tejidos tumorales selectivamente, o bien destruyendo las células tumorales por métodos físicos, con emisión láser, microondas o señales ultrasónicas, o bien por métodos químicos liberando los fármacos antineoplásicos directa y específicamente en las células tumorales. (3)

Uno de los principales retos en el diseño de los nanorobots es dotarlos de capacidad para distinguir entre los diferentes tipos celulares por identificación de la superficie antigénica, diferente en cada tipo celular, gracias a los sensores químicos. Se pueden detectar

diferentes niveles de E-Cadherina y beta catenina en fases primarias y metastásicas, de manera que los nanorobots destruyan solo las células que se encuentran en esta última. (6)

En la actualidad existen numerosos fármacos antineoplásicos que se caracterizan porque su índice terapéutico es reducido, debido a su alta toxicidad en células sanas, lo que provoca numerosos efectos adversos.

Como ejemplo de terapias convencionales tenemos: la doxorubicina que tiene que ser administrada en combinación con otros agentes antineoplásicos para reducir su toxicidad; el paclitaxel que produce una gran cantidad de efectos adversos, algunos serios como la supresión de médula ósea y acumulación de neurotoxicidad y el cisplatino que produce náuseas y vómitos, además de ser nefrotóxico.

Son numerosos los esfuerzos para aplicar la nanotecnología en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos capaces de minimizar los efectos perjudiciales de las terapias convencionales antineoplásicas.

La quimioterapia actual actúa destruyendo células que se dividen rápidamente, lo cual es la propiedad principal de las células neoplásicas, pero además daña a células sanas que se dividen rápidamente, como las de la médula ósea, los macrófagos, las células del tracto digestivo y de los folículos pilosos. Esto produce mielosupresión, mucositis, alopecia, disfunción de órganos, anemia y/o trombocitopenia. Estos efectos adversos obligan a reducir la dosis, a retrasar el tratamiento o a discontinuar la pauta de tratamiento.

Además, los agentes antineoplásicos no siempre pueden alcanzar el núcleo del tumor, lo que supone un fracaso del tratamiento. La poca solubilidad de estos fármacos les impide penetrar y atravesar las membranas biológicas, y su asociación con las glicoproteínas-P, que están sobreexpresadas en la superficie de células cancerígenas, tienen como resultado una quimioterapia completamente ineficaz. (5)

El nanorobot se introduce en el paciente oncológico por inyección intravenosa. Después del que el nanorobot atraviese la membrana celular de la célula tumoral, la retención del fármaco en ella va a determinar la eficacia del tratamiento. (14)

Los cambios en las concentraciones de proteínas cercanas a la diana terapéutica, como son la NOS (Óxido nítrico sintetasa), la E-cadherina y la Bcl-2, y los cambios en la temperatura propia de los tejidos inflamados, son condiciones que dificultan la identificación de las dianas. (3)

En 2015 se publicaron los resultados del estudio del bacteriobot. El bacteriobot es un nanorobot que combina un liposoma cargado de paclitaxel dirigido por bacterias de

Salmonella Typhimurium, modificadas genéticamente para detectar las células tumorales, según el modelo de la Figura 7. Para evaluar la efectividad de los bacteriobots propuestos primero se analizó su motilidad y mostraron una velocidad media mucho más alta que los liposomas sin ser acoplados a bacterias debido al accionamiento de las bacterias flagelares. Además, se probaron los efectos terapéuticos y los resultados revelaron que los bacteriobots tenían efectos superiores. Por último, se evaluó su capacidad de diferenciar entre las células tumorales y las células sanas confirmándose, con este último resultado, que se puede construir un nuevo mecanismo de suministro de fármaco activo para terapia tumoral usando bacterias móviles y liposomas cargados de fármaco. (15)

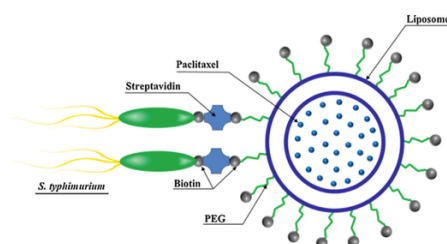


Figura 7: Diagrama del bacteriobot (15)

❖ Tratamiento de la arteriosclerosis:

En la arteriosclerosis se forman placas a lo largo de las paredes arteriales. Los nanorobots actúan destruyendo la placa, removiéndola físicamente de la pared, tal como se ilustra en la figura 6, la destrucción de la placa tras el paso del nanorobot. (1)

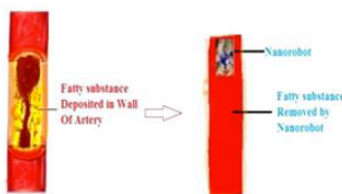


Figura 6: Nanorobot en arteriosclerosis (1)

❖ Desintegración de coágulos sanguíneos:

Los coágulos sanguíneos causan graves complicaciones desde muerte muscular hasta apoplejía. Los nanorobots pueden alcanzar el coágulo y destruirlo. Esta es una de las aplicaciones más peligrosas en el uso de nanorobots. Una vez actúa sobre la obstrucción debe garantizar que no se diseminan restos al torrente sanguíneo, lo que podría causar mayores problemas. El robot debe ser lo suficientemente pequeño, de manera que no bloquee el flujo sanguíneo por sí mismo. (16)

❖ Ayuda en la coagulación

Es el caso de los clotocitos o plaquetas artificiales. (17)

En la figura 8 se ilustra el mecanismo de acción de los clotocitos.

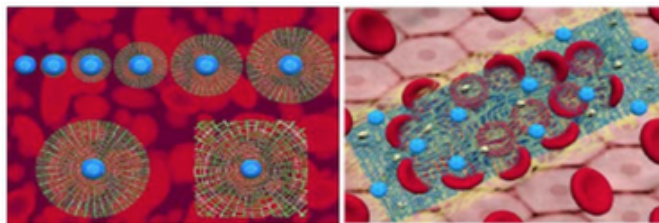


Figura 8: El clotocito lleva una red de malla que se disuelve al entrar en contacto con el plasma sanguíneo en una membrana pegajosa. El conjunto de clotocitos en el lugar de la hemorragia forman la membrana que actúa como tapón para frenar la pérdida de sangre. (9)

❖ Ruptura de cálculos renales

Los cálculos renales pueden ser intensamente dolorosos. Cuanto más grande sea la piedra, la orina presentará mayor dificultad para pasar a través de los conductos urinarios. Uno de los métodos para su eliminación es el uso de ultrasonidos, pero no siempre es efectivo. El nanorobot podría romper los cálculos renales haciendo uso de un pequeño láser incorporado en el propio nanorobot. Además, puede llevar generadores de señales ultrasónicas que lanzan frecuencias directamente sobre los cálculos renales como puede verse en la figura 9. Como resultado, se reduce el tamaño de los cálculos a partículas más pequeñas capaces de atravesar los conductos y ser eliminados por la orina. (1)

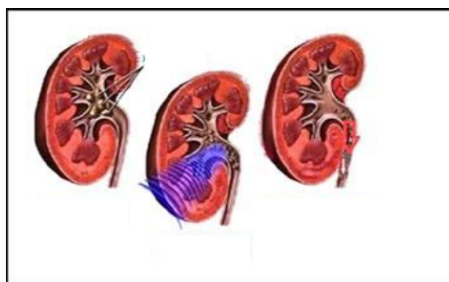


Figura 9: Un ejemplo de la aplicación de los nanorobots en el tratamiento de cálculos renales utilizando señales ultrasónicas. Los restos de los cálculos pueden circular a través de los conductos urinarios para ser eliminados por la orina. (1)

❖ Gota

En esta patología los riñones pierden la capacidad de eliminar los residuos procedentes del metabolismo. Estos residuos se cristalizan en algunos puntos cerca de las articulaciones

como las rodillas y los tobillos, de manera que los pacientes que sufren de gota experimentan dolor intenso en las articulaciones. El nanorobot puede romper las estructuras cristalinas, proporcionando alivio de los síntomas, aunque no sería capaz de revertir la situación de forma permanente. No cura la patología en sí, pero si elimina los síntomas de la misma. (6)

❖ **Monitorización de las constantes vitales**

Se podría introducir en el organismo un nanorobot que controlase las constantes vitales en todo momento, dando lugar a un salto cualitativo en el diagnóstico de cualquier enfermedad. De esta forma, se responde rápidamente en caso de haber un cambio repentino, advirtiendo contra un posible riesgo, como valores altos de glucosa en sangre en el caso de los pacientes diabéticos. (9)

❖ **Diagnóstico y tratamiento de la diabetes**

Pueden actuar transportando las moléculas de glucosa por el torrente sanguíneo. La molécula hSGLT3 define los niveles de glucosa. El nanorobot de monitorización de la glucosa utiliza un anticuerpo de esta proteína como sensor. Estos sensores químicos pueden determinar eficazmente la necesidad de insulina en el cuerpo, y de ser necesaria el nanorobot podría liberarla. (18)

❖ **Sistema inmune**

Contribuyen a la función del sistema inmune encontrando y desactivando bacterias y virus. Cuando se identifica un agente extraño, el nanorobot puede unirse a él, perforándolo y destruyéndolo completamente, de forma que ya no sea perjudicial para el organismo. (6)

❖ **Odontología**

Existen numerosas publicaciones en el empleo de la nanotecnología en este campo. Son muchas las aplicaciones estudiadas: analgesia oral controlada con precisión, terapia de reemplazo de dentina, curación de la hipersensibilidad permanente, realineamiento ortodóntico complejo... Y la idea central es que todo sea en una sola consulta en la que se implante un único dispositivo que abarque todo.

También se estudian enjuagues bucales con nanorobots que puedan identificar y destruir bacterias patógenas, siendo inofensivos para la flora bacteriana de la boca. Podrían identificar partículas de comida, placa, sarro y separarlas de los dientes para su enjuague.

Siendo suspendidos en líquidos y capaces de nadar en él, podrían alcanzar zonas más profundas de lo que es capaz el cepillo o el hilo dental. (17)

❖ Cirugías delicadas

Los nanorobots podrían utilizarse para realizar microcirugía en el ojo, en la retina y las membranas circundantes. En lugar de ser inyectado directamente en el ojo, los nanorobots podrían ser inyectados en otras partes del cuerpo y ser guiado al ojo.

En cirugías fetales: una de las cirugías más arriesgadas debido a su elevada tasa de mortalidad del bebé o de la madre, podría tener un éxito del 100%, debido a que los nanorobots acceden a la zona requerida sin originar traumas. Se ilustra en la figura 10 (17)

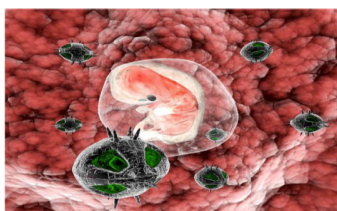


Figura 10: Nanorobots en cirugía fetal. (12)

❖ Otras aplicaciones

En terapia génica, eliminación de parásitos, regeneración de nervios, reparación de células dañadas, limpieza de heridas...

El tratamiento de enfermedades de la piel con nanorobots que podrán eliminar la piel muerta, eliminar el exceso de aceites o añadirlos, aplicar las cantidades adecuadas de compuestos hidratantes naturales, conseguir limpiar los poros más profundos o incluso reparar células de la piel como se observa en la Figura 11A.

También son estudio para el tratamiento de desórdenes en el sistema reproductivo como se ilustra en la Figura 11B. (17)

A



B



Figura 11A: Nanorobots reparando células dañadas de la piel (17)

B: Nanorobots transportando espermatozoides (17)

Conclusiones

Son numerosas las aplicaciones del uso de los nanorobots en medicina, y aunque aún son objeto de estudios, son prometedores sus avances.

Es necesaria la evolución de las terapias convencionales debido a sus numerables efectos adversos y sus altos índices de fracaso. En la actualidad son muchas las enfermedades, sobre todo de carácter crónico, que presentan una elevada mortalidad, destacando el cáncer. Se apuesta por la nanotecnología con el uso de los nanorobots, de manera que la terapéutica alcance el avance que la tecnología ha logrado en este último siglo, siendo conscientes de los peligros que esto supondría de no ser estudiados y ensayados meticulosamente, se persigue su aplicación de manera que sean eficaces, seguros y de calidad.

Se han obtenido óptimos resultados en las muchas investigaciones llevadas a cabo, por lo que el uso de estos nanorobots, de manera que el fármaco alcance la diana terapéutica sin afectar al ambiente celular, a las células sanas, es en lo que se confía como alternativa a lo que hasta ahora se ha utilizado para combatir las enfermedades que a día de hoy presentan mayor morbilidad y mortalidad en el primer mundo.

Bibliografía

1. Kshirsagar N, Patil S, Kshirsagar R, Wagh A, Bade A. Review on Application of Nanorobots in Health Care. *World J Pharm Pharm Sci.* 2014;3(5):472–80.
2. Nain S, Sharma NN. Propulsion of an artificial nanoswimmer: a comprehensive review. *Front Life Sci.* 2014;3769(December):1–16.
3. Luz GVDS, Barros KVG, Araújo FVC De, Silva GB Da, Silva PAF Da, Condori RCI, et al. Nanorobotics in Drug Delivery Systems for Treatment of Cancer: A Review. *J Mater Sci Eng A.* 2016;6(5–6):167–80.
4. Freitas RA. Pharmacytes: an ideal vehicle for targeted drug delivery. *J Nanosci Nanotechnol.* 2006;6(9–10):2769–75.
5. Patel GM, Patel GC, Patel RB, Patel JK, Patel M. Nanorobot: A versatile tool in nanomedicine. *J Drug Target.* 2006 Jan 8;14(2):63–7.
6. Bejoy J, Robertson S. Nanorobots- a hypothetical concept of interest. *Pharma Sci Monit.* 7(73):70–84.
7. Sokolov IL, Cherkasov VR, Tregubov AA, Buiuclic SR, Nikitin MP. Smart materials

on the way to theranostic nanorobots: Molecular machines and nanomotors, advanced biosensors, and intelligent vehicles for drug delivery. *Biochim Biophys Acta*. 2017;in press.

8. G SK. Research in Pharmacy and Health Sciences Review Article Doctor of Pharmacy : A New Born and Emerging Course in India. *Res Pharm Heal Sci*. 2015;1(1):35–41.
9. Manjunath A, Kishore V. The Promising Future in Medicine: Nanorobots. *Biomed Sci Eng*. 2014;2(2):42–7.
10. Nanobots. Available from: <http://www.areatecnologia.com/nuevas-tecnologias/nanobots.html>
11. Freitas RA. Current Status of Nanomedicine and Medical Nanorobotics. *J Comput Theor Nanosci*. 2005;2:1–25.
12. Bhat AS. Nanobots: The future of medicine. *Int J Manag Sci Eng Manag Sci*. 2014;5(1):44–9.
13. Mitthra S, Karthick A, Anuradha B, Mensudar R, Sadhana KR, Varshini GN. Nanorobots – A Small Wonder. 2016;13(December):2131–4.
14. Sutradhar KB, Amin ML. Nanotechnology in Cancer Drug Delivery and Selective Targeting. *ISRN Nanotechnol*. Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014:1–12.
15. Nguyen V Du, Han JW, Choi YJ, Cho S, Zheng S, Ko SY, et al. Active tumor-therapeutic liposomal bacteriobot combining a drug (paclitaxel)-encapsulated liposome with targeting bacteria (*Salmonella Typhimurium*). *Sensors Actuators, B Chem*. Elsevier B.V.; 2016;224:217–24.
16. Parmar DR, Soni JP, Patel AD, Sen DJ. Nanorobotics in advances in pharmaceutical sciences. *International Journal of Drug Development and Research*. 2010.
17. Raj SB, Sravani G, Bhanupriya N, Rekha B, Sreekanth P, Raja SW, et al. Advanced Biomedical & Pharmaceutical Research Nanorobotics and their Pharmaceutical Application. *Adv Biomed Pharm Res*. 2012;1:40–51.
18. Cavalcanti A, Shirinzadeh B, Kretly LC. Medical nanorobotics for diabetes control. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2008;44.